

Postępy w diagnostyce i leczeniu chorych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową

Advances in diagnosis and treatment of patients with venous thromboembolism

Krystyna Zawilska

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań
Centrum Diagnostyczno-Lecznicze INTERLAB, Poznań

Streszczenie

W ciągu ostatnich 5 lat nastąpił znaczny postęp w zakresie wiedzy o żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (VTE). Kluczowymi osiągnięciami w tym zakresie są: wprowadzenie do leczenia nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych (niebędących antagonistami witaminy K), opracowanie i walidacja modeli rokowniczych, które pozwalają określić indywidualne zagrożenie zachorowania na VTE i ryzyko nawrotu tej choroby, a także wybór optymalnego leczenia VTE u chorych na nowotwory złośliwe. W artykule omówiono postępowanie w ostrej zakrzepicy żylnej, leczenie długoterminowe, a także leczenie powikłań.

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, trombofilia, nowe doustne leki przeciwkrzepliwe, choroba nowotworowa, małopłytkowość poheparynowa

Hematologia 2015; 6, 1: 110–120

Abstract

Over the last 5 years, several important advances have occurred in the clinical management of venous thromboembolism (VTE). Key developments in such VTE treatment being: approval of the new (non-vitamin K) oral anticoagulant drugs, development and validation of prediction models for assigning patients into high or low risk groups of contracting venous thrombosis and its recurrence, together with selecting the most appropriate management of VTE in those also suffering cancer. This article reviews issues of VTE treatment, ranging from acute management, through to its long term treatment and how any complications so arising are best dealt with.

Key words: venous thromboembolism, thrombophilia, new oral anticoagulants, neoplastic disease, heparin-induced thrombocytopenia

Hematologia 2015; 6, 1: 110–120

Wprowadzenie

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*), czyli zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) i jej najgroźniejsze

powikłanie — zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*), stanowi ważny, interdyscyplinarny problem współczesnej medycyny. Zachorowalność na VTE (pierwsze rozpoznanie + nawroty) wynosi 75–270/100 tys. mieszkańców/rok, a u osób w wie-

Adres do korespondencji: Krystyna Zawilska, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Centrum Diagnostyczno-Lecznicze INTERLAB, ul. 28 Czerwca 1956 nr 161, 61–505 Poznań, tel. 61 833 39 49, faks 61 833 17 85, 61 852 76 11, e-mail: k.zawilska@interia.pl

ku ponad 80 lat dochodzi do 500/100 tys. osób/rok [1]. Na podstawie badania VITAE (*Venous Thrombo-Embolism Impact Assessment Group in Europe*) oceniono, że w krajach Unii Europejskiej rocznie choruje na DVT 684 tys., na PE — 435 tys., a roczna liczba zgonów związanych z VTE wynosi 543 tys. [2]. Jest to ponad 2-krotnie więcej niż liczba zgonów z powodu raka piersi, raka gruczołu krokowego, wypadków drogowych i zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency syndrome*) łącznie. W Stanach Zjednoczonych na objawową VTE choruje ponad 600 tys. osób/rok, przy czym 300 tys. umiera, u 400 tys. osób stwierdza się zespół pozakrzepowy, a u około 1400 pacjentów/rok rozpoznaje się zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne [3]. Na podstawie danych ze Stanów Zjednoczonych i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku około 56 tys. osób zapada na objawową DVT, a około 35 tys. doznaje objawowej PE. Jednym z czynników zachorowania na VTE jest trombofilia — wrodzone lub nabyte zaburzenia mechanizmu hemostazy usposabiające do wystąpienia zakrzepicy żyłnej, tętniczej lub niepowodzeń ciąży.

Wrodzona trombofilia

Do najlepiej poznanych przyczyn wrodzonej trombofilii należy niedobór naturalnych antykoagulantów, który w populacji ogólnej występuje rzadko: niedobór antytrombiny — u 0,02%, niedobór białka C — u 0,2%, a niedobór białka S — u 0,03–0,13% osób. Częściej jest diagnozowana heterozygotyczna postać mutacji Leiden genu czynnika V — u 3–7% oraz polimorfizm *G20210A* genu protrombiny — u 0,7–4% osób [4]. Ryzyko względne zachorowania na pierwszy epizod VTE u pacjentów z heterozygotyczną postacią czynnika V Leiden lub polimorfizmem *G20210A* genu protrombiny jest stosunkowo małe i wynosi odpowiednio 3–5 i 2–3. Natomiast niedobór naturalnych antykoagulantów zwiększa to ryzyko nawet 10-krotnie, zaś u kobiet dodatkowo zagraża wystąpieniem powikłań ciąży. Bezwzględne roczne ryzyko zachorowania na VTE w niedoborze naturalnych antykoagulantów wynosi 1,5 (96-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,7–2,8). Jest także zwiększone w homozygotycznej postaci mutacji Leiden genu czynnika V, wynosząc 1,8 (95% CI 0,1–4,0). U pacjentów z heterozygotyczną postacią mutacji Leiden genu czynnika V lub z polimorfizmem *G20210A* genu protrombiny bezwzględne ryzyko zachorowania na pierwszy epizod VTE jest niewielkie — wynosi odpowiednio 0,5 (95% CI 0,1–1,3) i 0,4 (95% CI 0,1–1,1) na rok. Ze względu

na dużą częstość nawrotów (12,9% po roku; 16,6% po 2 latach; 22,8% po 5 latach; 33,4% po 10 latach) VTE można uznać za chorobę przewlekłą. Wrodzona trombofilia tylko nieznacznie zwiększa ryzyko nawrotu VTE.

Badań w kierunku wrodzonej trombofilii nie powinno się wykonywać rutynowo ze względu na ich wysoki koszt, z powodu braku wpływu uzyskanego wyniku na sposób leczenia w większości przypadków, a także z powodu aspektów psychologicznych, między innymi poczucia zagrożenia u zdiagnozowanego pacjenta i zwiększenia kosztu ubezpieczeń. Decyzję w sprawie wykonania badań w kierunku trombofilii i ewentualnego przedłużenia leczenia przeciwzakrzepowego należy każdorazowo przedyskutować z pacjentem, uwzględniając ryzyko nawrotu i ryzyko powikłań krwotocznych podczas przedłużonego leczenia przeciwzakrzepowego. Ze względu na zwiększone ryzyko pierwszego zachorowania, nawrotu VTE i powikłań ciąży badania w kierunku trombofilii powinno się z kolei przeprowadzać przed zastosowaniem hormonalnej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym z rodzin obciążonych niedoborem naturalnych antykoagulantów (antytrrombiny, białka C lub białka S) albo nosicielstwem homozygotycznej postaci mutacji Leiden genu czynnika V [4]. Duże znaczenie ma obciążenie zakrzepicą żylną w wywiadzie rodzinnym. Identyfikacja bezobjawowych nosicieli trombofilii wysokiego ryzyka w rodzinach pacjentów z VTE może umożliwić zastosowanie właściwej profilaktyki pierwotnej i ograniczyć liczbę powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepowego. Ze względu na ryzyko nawrotu wykonanie tych badań po pierwszym epizodzie zakrzepowym u osób młodych przed ewentualnym zaprzestaniem leczenia przeciwkrzepliwego wydaje się uzasadnione [5].

Zespół antyfosfolipidowy

Zespół antyfosfolipidowy (APS, *antiphospholipid syndrome*) jest chorobą wywołaną przez autoprzeciwciała skierowane przeciw białkom tworzącym kompleksy z fosfolipidami biorącymi udział w procesie krzepnięcia krwi, głównie przeciw β_2 -glikoproteinie I (β_2 -GPI) związanej z kardiolipiną. Do przeciwciał antyfosfolipidowych, oprócz przeciwciał anty- β_2 -GPI, należą antykoagulant toczeniowy (LAC, *lupus anticoagulant*) i przeciwciała antykardiolipinowe (ACA, *anticardiolipin antibodies*). U niektórych chorych wykrywa się trzy rodzaje przeciwciał, u innych — dwa lub tylko jeden rodzaj. W przeciwieństwie do badań *in vitro*,

w których uzyskuje się przedłużone przesiewowe czasy krzepnięcia, autoprzeciwciała antyfosfolipidowe *in vivo* paradoksalnie zwiększają zagrożenie zakrzepowe. Najczęstszym powikłaniem (ok. 60%) jest VTE; u około 30% chorych dochodzi do zakrzepicy tętniczej, a u około 10% zakrzepica dotyczy układów żylnego i tętniczego. Zmiany zakrzepowe w naczyniach łożyska mogą się przyczyniać do niepowodzeń ciąży, w tym samoistnych poronień, wewnątrzmacicznego obumarcia płodu lub opóźnienia wzrostu płodu. Ryzyko zakrzepowe związane z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, zależnie od ich rodzaju, nie zostało dokładnie określone.

Goldstein i wsp. [6] na podstawie analizy przeprowadzonej w grupie ponad 20 tys. pacjentów wykazali, że największe zagrożenie zakrzepowe stwarza obecność LAC. W ciągu 583 dni obserwacji powikłania zakrzepowe wystąpiły u 25,9% pacjentów z LAC, u 15% z innymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi ($p < 0,001$) i u 1,64% osób z grupy kontrolnej ($p < 0,001$). Ryzyko względne zachorowania na zakrzepicę związane z obecnością LAC w stosunku do grupy kontrolnej wyniosło 14,75. Inne przeciwciała antyfosfolipidowe znacząco zwiększały ryzyko zakrzepowe, jednak w mniejszym stopniu niż LAC. Najmniejsze zagrożenie zakrzepowe wiązało się z obecnością ACA w klasie IgM [6].

Ocena ryzyka nawrotu VTE u chorych na APS ma duże znaczenie w podejmowaniu decyzji dotyczącej czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego po przebyciu ostrego incydentu zakrzepowego. Metaanaliza doniesień klinicznych wykazała, że z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych wiąże się zwiększone ryzyko nawrotu. Szczególnie duże ryzyko nawrotu VTE dotyczy pacjentów, u których są wykrywalne trzy rodzaje przeciwciał antyfosfolipidowych (LAC + ACA + anti- β_2 -GPI). W związku ze zwiększonym ryzykiem nawrotu wszyscy chorzy z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych są kandydatami do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego, jeśli nie zagrażają im ciężkie powikłania krwotoczne [7, 8].

Rozpoznanie trombofilii a czas leczenia chorych na VTE w praktyce klinicznej

Badanie przeprowadzono u 881 pacjentów w celu oceny wpływu wykrycia trombofilii na decyzję o czasie trwania leczenia przeciwzakrzepowego po pierwszym epizodzie samoistnej VTE. Trombofilie wrodzoną lub nabytą wykryto u 26,2%. Najczęściej była to heterozygotyczna postać mutacji Leiden genu czynnika V (16%). Obecność prze-

ciwiał antyfosfolipidowych stwierdzono u 4,8%, heterozygotyczną postać mutacji 20210 A genu protrombiny — u 4,0%, a niedobory naturalnych antykoagulantów — u 0,59–1,66%. Tylko u około 13% pacjentów rozpoznanie trombofilii przyczyniło się do przedłużenia leczenia przeciwkrzepliwego do więcej niż 6 miesięcy. U 46% pacjentów decyzję tę podjęto na podstawie kryteriów klinicznych nawrotu VTE wynikających z badania REVERSE (płeć męska, brak czynnika wywołującego zakrzepicę, zwiększone stężenie dimeru D miesiąc po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliwego). Odsetek nawrotów był większy u pacjentów z trombofilia (iloraz szans [OR *odds ratio*] 1,71; 95% CI 1,20–2,44; $p < 0,01$) w porównaniu z grupą bez trombofilii, a przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego do ponad 6 miesięcy powodowało 75-procentowe obniżenie ryzyka nawrotu VTE (OR 0,25, 99% CI 0,12–0,55; $p < 0,001$). Z badania wynika wniosek, że w praktyce klinicznej diagnozowanie trombofilii w mniejszym stopniu decyduje o czasie trwania leczenia przeciwkrzepliwego niż kliniczna ocena ryzyka nawrotu, może się jednak przyczynić do indywidualizacji leczenia u poszczególnych pacjentów [9].

Nowe poglądy na patogenezę zakrzepicy — rola czynników XII i XI

Według aktualnych poglądów kluczową rolę w inicjowaniu krzepnięcia *in vivo* odgrywa szlak czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*), dawniej nazywany szlakiem zewnątrzpo pochodnym. Fizjologicznym aktywatorem czynnika XI nie jest czynnik XIIa, lecz trombina powstała w zewnątrzpo pochodnym szlaku krzepnięcia w fazie inicjacji krzepnięcia. Autorzy nowych badań wykazują, że w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej tworzy się skrzep płytkowy, który ma niejednorodną strukturę — składa się z wewnętrznej warstwy w pełni zagregowanych płytek i z zewnętrznej otoczki luźno przylegających płytek, które zachowują swój dyskooidalny kształt. Otoczka ta jest niestabilna i podatna na zmiany lokalnych warunków reologicznych. Stabilizacja i propagacja zakrzepu zachodzi pod wpływem trombiny generowanej szlakiem wewnątrzpo pochodnym, zapoczątkowanym przez czynnik XII, który ulega aktywacji przez polifosforany uwalniane z ziarnistości gęstych płytek [9]. Dowiedziano ponadto, że polifosforany przyspieszają aktywację przez trombinę czynników XI i V oraz wzmacniają strukturę skrzepu. Wiąże się one z histonem H4, który zwrótnie aktywuje płytki. Wykazano skuteczne działanie przeciwzakrzepo-

we w doświadczalnej zakrzepicy żyłnej i tętniczej antysensownego nukleotydu [10], specyficznego nieodwracalnego inhibitora czynnika XIa [11], inhibitora czynnika XIIa [12] oraz inhibitora polifosforanów płytkowych. Istotą tej koncepcji jest teoretyczna możliwość uzyskania leku przeciwzakrzepowego, który nie będzie powodował powikłań krwotocznych, gdyż nie będzie hamował tworzenia się pierwotnego czopu płytkowego, a tylko zapobiegnie narastaniu i propagacji zakrzepu.

Właściwości takie wydaje się wykazywać antysensowny oligonukleotyd ISIS 416858 (FXI-ASO), który redukuje ekspresję mRNA ludzkiego czynnika XI w wątrobie. Lek ten okazał się skutecznym i bezpiecznym w zapobieganiu VTE po alloplastyce stawu kolanowego u ludzi [13]. Do badania poddano randomizacji 300 pacjentów — porównano grupy otrzymujące FXI-ASO w dawce 200 albo 300 mg — 9 iniekcji podskórnie: od 36. dnia przed zabiegiem do 3. dnia po zabiegu, z grupą pacjentów, u których stosowano 40 mg enoksaparyny raz/dobę podskórnie przez minimum 8 dni po zabiegu. Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie wyników obustronnej wenografii 8.–12. dnia po zabiegu i analizy występowania objawowej VTE. U pacjentów otrzymujących FXI-ASO stwierdzono: wydłużenie czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*), prawidłowy czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*), proporcjonalne do dawki obniżenie aktywności czynnika XI w okresie okołoperacyjnym, prawidłową aktywności pozostałych czynników szklaku wewnątrzpochodnego krzepnięcia. Powikłania zakrzepowe wystąpiły u 30,4% pacjentów leczonych warfaryną, u 26,9% otrzymujących FXI ASO w dawce 200 mg oraz tylko u 4,2% pacjentów, u których stosowano FXI ASO w dawce 300 mg ($p < 0,0001$ w stosunku do warfaryny). Częstość klinicznie istotnych powikłań krwotocznych i konieczności toczenia preparatów krwi we wszystkich grupach była podobna. Z badania tego wynika wniosek, że czynnik XI odgrywa istotną rolę w patogenezie pooperacyjnej zakrzepicy żyłnej, a farmakologiczne obniżenie jego aktywności bardzo skutecznie zapobiega pooperacyjnym powikłaniom zakrzepowym; przy tym wydaje się bezpieczne (konieczne potwierdzenie w dalszych badaniach). Przeprowadzone badanie wskazuje, że obniżenie aktywności czynnika XI umożliwia oddzielenie procesów hemostazy i zakrzepicy, a antysensowny oligonukleotyd FXI-ASO może być skuteczny w zapobieganiu i leczeniu przewlekłych stanów zakrzepowych.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa u otyłych pacjentów

Otyłość należy do czynników ryzyka VTE. Do badania włączono 3928 hospitalizowanych pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) 40 kg/m² lub więcej albo o masie ciała ponad 100 kg. Wykazano, że zwiększone dawki heparyn (7500 j.m. heparyny niefrakcjonowanej 3 × dziennie albo 40 mg enoksaparyny 2 × dziennie podskórnie) zmniejszyły o połowę częstość zachorowań na VTE w porównaniu ze standardową profilaktyką (0,77% v. 1,48%; OR 0,52; 95% CI 0,27–1,00; $p = 0,05$), bez zwiększenia częstości powikłań krwotocznych. Większe dawki heparyn powinny być stosowane u pacjentów ze skrajną otyłością [14].

Ocena ryzyka nawrotu po pierwszym incydencie samoistnej VTE

Przeprowadzono metaanalizę siedmiu badań klinicznych, do których włączono 1818 pacjentów po pierwszym epizodzie samoistnej VTE leczonych przez 3 miesiące i dłużej antagonistą witaminy K. Oceniono częstość nawrotu w zależności od współczynnika DASH (*D-dimer, Age, Sex, Hormonal therapy*), który obliczono następująco: D — nieprawidłowe stężenie dimeru D po zakończeniu antykoagulacji: +2 punkty, A — wiek 50 lat lub mniej: +1 punkt, S — płeć męska: +1 punkt, H — u kobiet stosowanie doustnej antykoncepcji przy zachorowaniu: –2 punkty. W grupie chorych ze współczynnikiem DASH równym punktowi lub mniej roczny odsetek nawrotów wyniósł 3,1% (95% CI 2,3–3,9), przy współczynniku 2 punkty — 6,4% (95% CI 4,8–7,9), a w grupie ze współczynnikiem równym lub większym niż 3 punkty, w ciągu roku stwierdzono nawrót u aż 12,3% pacjentów (95% CI 9,9–14,7%). Z tego badania wynika wniosek, że u pacjentów ze współczynnikiem DASH równym punktowi lub mniejszym można zaprzestać leczenia pierwszego epizodu VTE po 3–6 miesiącach (51,6% pacjentów), zaś u pacjentów ze współczynnikiem DASH równym 3 punkty lub więcej jest wskazane przewlekłe stosowanie leków przeciwkrzepliwych [15].

Wyniki leczenia przeciwkrzepliwego przedłużonego do 2 lat po pierwszym epizodzie samoistnej PE

Grupę 371 pacjentów po przebytej samoistnej PE podzielono na 2 podgrupy, z których jedna otrzymywała warfarynę (docelowy międzynarodowy

wskaźnik znormalizowany [INR, *international normalized ratio*] 2–3) przez 6 miesięcy, potem placebo, a druga podgrupa była leczona warfaryną przez 2 lata. Po zakończeniu leczenia obserwacja trwała jeszcze średnio przez dodatkowe 2 lata. W okresie 18 miesięcy przedłużonego leczenia warfaryną złożony punkt końcowy — nawrotowa VTE i „duże” krwawienie — wystąpił u 3,3% leczonych warfaryną i u 13,5% pacjentów otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,23; 95% CI 0,09–0,55; $p = 0,0004$). Podczas całego 41-miesięcznego średniego okresu obserwacji do nawrotu VTE po zakończeniu leczenia doszło jednak aż u 17,9% pacjentów leczonych warfaryną i u 22,1% otrzymujących placebo. W tym okresie „duże” powikłania krwotoczne zarejestrowano u 3,5% pacjentów z podgrupy leczonej warfaryną i u 2,5% pacjentów z podgrupy przyjmującej placebo. Z badania wynika wniosek, że przedłużenie leczenia warfaryną do 2 lat po pierwszym epizodzie samoistnej PE znacząco zmniejsza częstość nawrotów zakrzepicy, jednak to korzystne działanie zanika po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliwego [16].

Zakrzepica żylna u chorych na nowotwory

W chorobie nowotworowej ryzyko VTE jest 6-krotnie zwiększone, a rozpoznanie zakrzepicy żylną wiąże się z 2–4-krotnym skróceniem czasu życia pacjentów w pierwszym roku. Celem badania CATCH było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa 6-miesięcznego leczenia heparyną drobnocząsteczkową (LMWH, *low-molecular weight heparin*) — tinzaparyną (175 j.m./kg mc. raz/d.) z leczeniem warfaryną (docelowy INR 2–3, po „zakładce” z tinzaparyny 175 j.m./kg mc. raz/d. przez 5–10 dni) u chorych z proksymalną DVT i/lub PE w przebiegu choroby nowotworowej (nowotwory ginekologiczne 23%, jelita grubego 13%, płuc 12%, piersi 9%; nowotwory hematologiczne 10%). Podczas randomizacji u 55% pacjentów wykryto przerzuty nowotworowe, a 44% przeżyło już leczenie (chemioterapię, leczenie operacyjne i/lub radioterapię). W grupie 449 pacjentów leczonych tinzaparyną do nawrotu VTE doszło u 6,9%, a w grupie 451 pacjentów otrzymujących warfarynę — u 10% (HR 0,65; 95% CI 0,41–1,03; $p = 0,07$). Objawową DVT stwierdzano znacząco rzadziej u pacjentów otrzymujących tinzaparynę (u 2,7%) niż u leczonych warfaryną (5,3%) (HR 0,48; 95% CI 0,24–0,96; $p = 0,04$). Zakończona zgonem PE wystąpiła u 17 pacjentów (3,8%) w obu grupach.

Częstość „dużych” powikłań krwotocznych była podobna, lecz znacząco mniej pacjentów zgłaszało klinicznie istotne krwawienia „mniejsze” — odpowiednio 11% i 16% ($p = 0,03$). Nie stwierdzono różnic w 6-miesięcznym czasie przeżycia (odpowiednio 59% i 60%). Z badania wynika wniosek, że stosowanie tinzaparyny pozwoliło zredukować liczbę przypadków objawowej DVT i klinicznie istotnych „małych” krwawień w porównaniu ze stosowaniem warfaryny [17].

Chorzy na nowotwory złośliwe stanowili tylko 2,6–6% osób włączonych do dużych badań klinicznych służących ocenie skuteczności i bezpieczeństwa nowych doustnych antykoagulantów (NOAC, *new oral anticoagulants*). Przeprowadzona metaanaliza randomizowanych badań klinicznych, która objęła 550 pacjentów, wykazała ich podobną skuteczność w porównaniu ze standardowym leczeniem enoksaparyną i warfaryną u pacjentów z VTE w przypadku współistniejącej choroby nowotworowej. Ze względu na brak danych nie oceniono ryzyka powikłań krwotocznych [18].

W badaniu HOKUSAI porównano skuteczność i bezpieczeństwo nowego inhibitora czynnika Xa — edoksabanu — z terapią standardową w leczeniu proksymalnej DVT i PE u 8292 pacjentów z chorobą nowotworową. Początkowo wszyscy pacjenci otrzymywali przez 5 dni LMWH, następnie poddano ich randomizacji do grupy leczonej edoksabanem (60 mg/d., dawkę zmniejszano do 30 mg/d. przy przesączaniu kłębuszkowym [GFR, *glomerular filtration rate*] 30–50 ml/min i u pacjentów o masie ciała < 60 kg) albo do grupy leczonej warfaryną z docelowym INR 2,0–3,0. Do badania włączono 771 pacjentów z PE i chorobą nowotworową (208 czynną, 563 przebyłą); czas obserwacji wynosił 266 dni (180–360 dni). Do nawrotu zakrzepicy doszło u 14/378 pacjentów otrzymujących edoksaban (3,7%) i u 28/393 pacjentów leczonych warfaryną (7,1%). Istotnie kliniczne krwawienie wystąpiło u 47 pacjentów (12,4%) otrzymujących edoksaban i u 74 leczonych warfaryną (18,8%). W grupie pacjentów bez nowotworu nawrotu VTE doznały 103/3658 osoby (2,8%) otrzymujące edoksaban i podobny odsetek — 99/3629 pacjentów (2,7%) leczonych warfaryną. Klinicznie istotne powikłania krwotoczne występowały rzadziej w grupie przyjmującej edoksaban — odpowiednio u 7,7% i 9,1% chorych. Wyniki badania HOKUSAI wskazują na możliwość większej skuteczności i większego bezpieczeństwa edoksabanu w porównaniu z warfaryną w leczeniu pacjentów z VTE i współistniejącą chorobą nowotworową [19].

Wprowadzono skalę oceny ryzyka nawrotu VTE u pacjentów z chorobą nowotworową na podstawie płci, pierwotnej lokalizacji nowotworu, jego stopnia zaawansowania i poprzednio przebytej VTE. Retrospektywne badanie kohortowe objęło 353 pacjentów, którzy przebyli zakrzepicę w okresie od 2006 do 2011 roku. W badanej grupie 83% chorych otrzymywało LMWH, pozostali — warfarynę. Do nawrotu VTE w ciągu pierwszych 6 miesięcy od ostrego incydentu zakrzepowego doszło u 12,4% chorych, przy czym nie było istotnej różnicy zależnej od rodzaju stosowanego leku przeciwkrzepliwego [20]. Jest to niezgodne z wynikami badania CLOT, w którym wykazano znamienne mniejszy odsetek nawrotów VTE u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych przez pierwszych 6 miesięcy LMWH w porównaniu z leczonymi warfaryną. Walidacja proponowanej skali ryzyka nawrotu wypadła korzystnie — nawrót VTE wystąpił u 5,8% chorych z grupy małego ryzyka i u 21,4% osób zakwalifikowanych do grupy dużego ryzyka nawrotu.

Powikłania zakrzepowe w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego

Zespół ekspertów opracował model oceny ryzyka zakrzepicy żyłnej u chorych na szpiczaka plazmocytozowego leczonych talidomidem albo lenalidomidem. Model ten uwzględnia rodzaj terapii, a także indywidualne czynniki ryzyka VTE. Profilaktyka przeciwzakrzepowa jest wskazana przy kojarzeniu inhibitorów angiogenezy z wysokodawkowanym deksametazonem lub doksorubicyną, a także w przypadkach polichemioterapii. Ryzyko zakrzepowe jest największe w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Do czynników zwiększających indywidualne zagrożenie zakrzepowe należą: otyłość, przebyta VTE, centralny cewnik, stymulator serca, niewydolność serca, cukrzyca, ostre zakażenia, unieruchomienie, niewydolność nerek, zabiegi operacyjne, znieczulenie, urazy, trombofilia, stosowanie erytropoetyny i nadlepkosć. Jeżeli u pacjenta występuje 0–1 czynników ryzyka, eksperci polecają stosowanie aspiryny w dawce 81–325 mg, w pozostałych przypadkach — LMWH albo warfarynę z docelowym INR 2,0–3,0 [21].

Kwas acetylosalicylowy w obniżaniu ryzyka nawrotu po pierwszym epizodzie VTE

Badaniem WARFASA (*Warfarin and Aspirin study*) — randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z grupą kontrolną — objęto 402 pacjentów, którzy przebyli

pierwszy incydent samoistnej VTE i byli leczeni doustnym antykoagulantem przez 6–12 miesięcy. Następnie badana grupa otrzymywała 100 mg kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) na dobę przez 22 tygodnie, zaś grupie kontrolnej podawano placebo. Po zakończeniu leczenia do nawrotu doszło u 22 chorych (5,7%/rok) w grupie leczonej ASA i u 27 chorych z grupy przyjmującej placebo (10,7%) (HR 0,54; 95% CI 0,32–0,91). Po 24 miesiącach obserwacji uzyskano podobne wyniki. Klinicznie istotne krwawienie wystąpiło tylko u 1 pacjenta w obu grupach, a odsetek „małych” krwawień w obu grupach był zbliżony. Można więc sądzić, że ASA w dawce 100 mg/dobę znajdzie zastosowanie u pacjentów po przebyciu pierwszego incydentu VTE i zakończeniu 6–12-miesięcznego leczenia doustnym antykoagulantem, gdyż powoduje zmniejszenie o około 40% częstości nawrotu VTE w porównaniu z placebo, bez zwiększenia odsetka klinicznie istotnych powikłań krwotocznych [22]. W analizie wyników badań WARFASA i ASPIRE — INSPIRE — wykazano, że ASA w dawce 100 mg/d, włączona po zakończeniu standardowego leczenia przeciwkrzepliwego i stosowana przez 24,2 miesiąca (mediana), zmniejsza o 42% ($p = 0,005$) ryzyko nawrotu VTE, bez istotnego ryzyka powikłań krwotocznych. Szczególnie korzystne wyniki uzyskano w podgrupach mężczyzn i osób starszych. Okres obserwacji wynosił 30,4 miesiąca (mediana). Zaletą opracowania INSPIRE jest dokonanie analiz porównawczych przed „odsłepieniem” wyników obu badań, jego wadą — duży odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie przed zakończeniem (154 osoby z grupy badanej, 164 osoby otrzymujące placebo/1224 włączonych). Stosowanie ASA nie wpływało na śmiertelność, wykazano jednak rzadsze o 37% występowanie łącznego punktu końcowego, obejmującego oprócz nawrotu VTE również zawał serca, udar mózgu i powikłania krwotoczne [23].

Skutki zaprzestania leczenia przeciwkrzepliwego po drugim epizodzie VTE

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami po drugim epizodzie samoistnej VTE należy stosować leczenie przeciwkrzepliwie na stałe. Jest jednak zwiększająca się grupa pacjentów, u których leczenie przeciwkrzepliwie wiąże się z dużym ryzykiem powikłań krwotocznych na przykład z powodu podeszłego wieku, nadciśnienia tętniczego, niewydolności nerek, chorób wątroby, chorób przewodu pokarmowego, przyjmowania leków przeciwplyt-

kowych, skłonności do upadków. Ryzyko nawrotu VTE jest najwyższe w ciągu pierwszych 3 miesięcy po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliowego. Celem pracy było sprawdzenie, jakie jest zagrożenie nawrotem zakrzepicy po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów, u których 2. epizod VTE wystąpił rok po zakończeniu 12-miesięcznego leczenia 1. epizodu i też był leczony przez 12 miesięcy. U pacjentów, u których przerwano leczenie przeciwkrzepliowe, częstość wystąpienia 3. epizodu objawowej VTE była znamienne większa i wynosiła 9,4/100 pacjentolat (95% CI 6,1–14), w porównaniu z pacjentami przewlekłe leczonymi, u których wynosiła 1,2/100 pacjentolat (95% CI 0,33–3,1). W ciągu roku od zaprzestania leczenia 3. nawrót zakrzepicy wystąpił u 15%, a po 5 latach — u 33% pacjentów. Ryzyko nawrotu było 2,8-krotnie wyższe u pacjentów z zakrzepicą samoistną w porównaniu z zakrzepicą związaną z przemijającym czynnikiem ryzyka. Autorzy wywnioskowali, że tak duże ryzyko nawrotu, które znacznie przewyższa ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych (2,7/100 pacjentolat), uzasadnia stosowanie leczenia przeciwkrzepliowego na stałe u pacjentów po przebyciu 2 epizodów samoistnej VTE [24].

Małopłytkowość poheparynowa

Małopłytkowość poheparynowa (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*) jest najczęściej występującym immunohematologicznym powikłaniem polekowym i wiąże się z 20–40-krotnym zwiększeniem ryzyka zakrzepicy żyłnej lub tętniczej. Zespół ten wywołują przeciwciała klasy IgG (HIT-IgG) skierowane przeciw immunogennym neoepitopom powstałym na cząsteczkach czynnika płytkowego 4 (PF4, *platelet factor 4*) po utworzeniu kompleksu PF4 z ujemnie naładowanymi glikozoaminoglikanami, na przykład z heparyną.

Do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia HIT Warkentin opracował wskaźnik „4T” (*Thrombocytopenia, Thrombosis, Timing* [zależność czasowa w stosunku do stosowania heparyny], *in the absence of Their explanations* [brak innych przyczyn małopłytkowości i zakrzepicy]). Wykazano, że wskaźnik ten umożliwia wyodrębnienie chorych cechujących się małym ryzykiem HIT, u których nie jest konieczne oznaczanie HIT-IgG, gdyż w grupie, w której nie stwierdzono „4T”, u żadnego chorego nie wystąpiły kliniczne objawy HIT.

Ustalono następujące kryteria rozpoznania HIT: 1) obniżenie liczby płytek w przebiegu stosowania heparyny o więcej niż 50% w stosunku

do wartości wyjściowej, średnio do 60 G/l; 2) odstęp czasu przynajmniej 5 dni między początkiem podawania heparyny a pojawieniem się małopłytkowości — przeciwciała przeciwko kompleksowi PF4–heparyna tworzą się zwykle 5.–10. dnia po rozpoczęciu leczenia heparyną, przy czym odstęp ten może być krótszy, jeśli chory przyjmował heparynę w ciągu ostatnich około 100 dni (dotyczy to 25–30% przypadków HIT); 3) obecność przeciwciał przeciw płytkowych (HIT-IgG); 4) ustąpienie małopłytkowości po zaprzestaniu stosowania heparyny.

Obecność HIT-IgG można wykrywać metodami czynnościowymi lub oznaczać ich stężenie metodą immunoenzymatyczną (ELISA, *enzyme-linked immunoabsorbent assay*). Do metod czynnościowych należą: test agregacji płytek krwi zdrowego dawcy po dodaniu surowicy chorego i heparyny (HIPA, *heparin-induced platelet aggregation*) oraz test uwalniania ¹⁴C-serotoniny z płytek krwi zdrowego dawcy pod wpływem surowicy chorego i heparyny (SRA, *serotonin release assay*). Tylko około 10% przeciwciał anty-PF4–heparyna wykrywanych metodą ELISA aktywuje płytki i tylko u 7–11% pacjentów z dodatnim wynikiem testu ELISA wynik testu SRA jest dodatni. W związku z tym należy przyjąć, że ujemny wynik testu ELISA wyklucza HIT, dodatni wynik testu ma małą wartość diagnostyczną (z wyjątkiem silnie dodatnich, tj. > 2,0 j.), a optymalną metodą potwierdzającą rozpoznanie HIT jest przeprowadzenie testu SRA [25, 26].

Lekami zarejestrowanymi do leczenia HIT są bezpośrednie inhibitory trombiny (lepirudyna, argatroban) oraz inhibitor czynnika Xa — danaparoid. Są one trudno dostępne, monitorowanie ich stosowania nie jest łatwe, a ponadto dość często powodują powikłania krwotoczne. Inhibitory trombiny przyczyniają się do hamowania aktywacji przeciwzakrzepowego układu białka C. Argatroban wydłuża PT, a zwiększony w związku z tym INR nie odzwierciedla efektu stosowanych w dalszym etapie leczenia antagonistów witaminy K. Dlatego w leczeniu HIT w ostatnich latach znalazł zastosowanie pośredni inhibitor czynnika Xa — fondaparinuks.

Przedstawiono metaanalizę czterech badań klinicznych, które objęły 52 chorych z rozpoznaniem HIT, w tym 36 z HIT powikłaną zakrzepicą. U wszystkich pacjentów włączonych do badań rozpoznanie ustalono na podstawie wyniku testu ELISA; tylko w jednym ośrodku dodatkowo wykonywano test SRA. Fondaparinuks stosowano w dawce 7,5 mg/dobę, podskórnie. Wyniki leczenia należy ocenić jako bardzo dobre, gdyż u żadnego

chorego nie doszło do nowej zakrzepicy, tylko u 3 pacjentów trzeba było wykonać amputacje w obrębie kończyn, a klinicznie istotne krwawienie wystąpiło u 1 chorego [27]. Z przedstawionej metaanalizy wynika, że fondaparinux, stosunkowo łatwo dostępny w Polsce, jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w leczeniu HIT.

Nowe doustne antykoagulanty

Przez ponad 60 lat antykoagulanty z grupy antagonistów witaminy K (warfaryna, acenokumaryl) były jedynymi dostępnymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi. Niedawno wprowadzone NOAC z grupy inhibitorów trombiny (dabigatran) i inhibitory czynnika Xa (riwaroksaban i apiksaban) znalazły już szerokie zastosowanie w profilaktyce i leczeniu VTE. Ich zaletami w porównaniu z warfaryną są: szybki początek i koniec działania, możliwość podawania w stałej dawce bez kontroli laboratoryjnej, niezależność od rodzaju stosowanej diety, nieliczne interakcje lekowe. Wadami tych leków są natomiast brak specyficznego środka neutralizującego ich działanie przeciwkrzepliwie, brak możliwości laboratoryjnego monitorowania w niektórych sytuacjach (krwawienie, konieczność pilnego zabiegu operacyjnego), konieczność dobrej współpracy ze strony pacjenta (krótki czas działania leku) oraz wyższa cena niż cena warfaryny.

Zakończono badania kliniczne 3. fazy — RECOVER, EINSTEIN, AMPLIFY — dotyczące skuteczności wszystkich trzech leków u pacjentów z VTE. Z badań tych, którymi objęto ponad 25 tys. pacjentów, wynika, że NOAC wykazują podobną skuteczność i bezpieczeństwo jak warfaryna i że istnieje możliwość uniknięcia konieczności stosowania heparyny w ostrym okresie VTE [28]. Celem badania AMPLIFY-Extension była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przez 12 miesięcy dwóch dawek apiksabanu (2,5 mg lub 5 mg 2 ×/d.) w porównaniu z placebo u 2486 pacjentów, którzy zakończyli trwające 6 lub 12 miesięcy standardowe leczenie przeciwkrzepliwie. Głównym punktem końcowym był nawrót objawowej VTE lub zgon. Wykazano, że odsetek nawrotów objawowej VTE był o 80% mniejszy u pacjentów leczonych apiksabanem (3,8% i 4,2% v. 11,6%), bez zwiększenia odsetka istotnych klinicznie powikłań krwotocznych. Stosowanie mniejszej dawki apiksabanu powodowało mniej „małych” powikłań krwotocznych. Można sądzić, że apiksaban w dawce 2,5 mg 2 razy/dobę znajdzie zastosowanie w długotrwałym leczeniu VTE [29].

W badaniu RE-SONATE, dotyczącym stosowania dabigatranu w dawce 150 mg 2 razy/dobę w przedłużeniu leczenia przeciwzakrzepowego po 6–18 miesiącach stosowania warfaryny, wykazano 92-procentowe obniżenie względnego ryzyka objawowego nawrotu zakrzepicy, przy małym ryzyku powikłań krwotocznych. Schulman i wsp. [30] przedstawili wyniki dalszej rocznej obserwacji 1323 włączonych do badania RE-SONATE pacjentów. Korzystny efekt stosowania dabigatranu był widoczny po roku (7,8% w grupie badanej, 11,6% w grupie kontrolnej; $p = 0,0261$), jednak duża częstość nawrotów zakrzepicy sugeruje konieczność jeszcze dłuższego leczenia przeciwkrzepliwego po przebyciu ostrego incydentu VTE [30].

Analiza trwającego 180 dni leczenia VTE riwaroksabanem w praktyce klinicznej u 105 kolejnych pacjentów wykazała dobrą skuteczność leku i małe ryzyko powikłań krwotocznych. U żadnego pacjenta nie doszło do nawrotu VTE; zarejestrowano 5 poważnych krwawień, w tym 1 zgon z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego. Tylko 8 pacjentów (7,8%) zamieniło riwaroksaban na inny lek przeciwkrzepliwý [31].

W badaniu EINSTEIN-PE stosowanie riwaroksabanu u chorych na PE okazało się podobnie skuteczne jak standardowe leczenie heparyną i warfaryną, przy czym odsetek powikłań krwotocznych był mniejszy. Na podstawie analizy rejestru NOAC wykazano, że w praktyce klinicznej średnia wieku 72 chorych z PE, których wyodrębniono spośród 2249 pacjentów włączonych do rejestru, była większa niż w badaniu EINSTEIN (67,3 v. 55,8 roku); 55,6% stanowiły kobiety, u 23,6% był to kolejny epizod zakrzepowy. Podczas obserwacji trwającej do 12 miesięcy do nawrotu VTE doszło tylko u 1 chorego, 1 pacjent doznał udaru niedokrwinnego mózgu. Łagodne powikłania krwotoczne występowały często, ale „duże” krwawienia zarejestrowano tylko u 2 pacjentów. Leczenie przerwano u około 5% chorych. Trzech pacjentów zmarło z powodu chorób współistniejących; żaden zgon nie był spowodowany VTE ani powikłaniami krwotocznymi. Zdaniem autorów leczenie PE riwaroksabanem jest skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane. Powikłania zakrzepowe i krwotoczne zdarzają się rzadko, głównie w początkowym okresie terapii [32].

Analiza rejestru NOAC obejmująca 2249 pacjentów, spośród których 77,3% otrzymywało riwaroksaban, 15,8% — dabigatran i 6,9% — apiksaban, ujawniła 1137 powikłań krwotocznych u 825 chorych. W większości przypadków (ok. 60%) były to małe krwawienia, głównie skórne i śluzówkowe.

U 6,9% pacjentów wystąpiły „duże” krwawienia według definicji ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), najczęściej z przewodu pokarmowego (2,8%) i z układu moczowo-płciowego (0,6%). W 93% krwawień nie stosowano dodatkowego leczenia, poza uciskiem lub przetoczeniem kkc; 7% powikłań krwotocznych wymagało leczenia operacyjnego. Krwawiący pacjenci otrzymywali świeżo mrożone osocze, a koncentrat czynników zespołu protrombiny stosowano tylko u 1,3% chorych (24% „dużych” krwawień). Z powodu powikłań krwotocznych zmarło 6 pacjentów (0,5%) — 3 z powodu krwawienia śródczaszkowego, 1 z krwawieniem z przewodu pokarmowego, 1 z krwawieniem do worka osierdziowego i 1 z powodu krwawień pourazowych. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że w codziennej praktyce lekarskiej „małe” powikłania krwotoczne, niewymagające intensywnego leczenia, zdarzają się często, a krwawienia zagrażające życiu są stosunkowo rzadkie [33].

W związku ze zwiększającą się liczbą chorych przewlekłe leczonych doustnymi inhibitorami czynnika Xa z powodu VTE, a także pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, ważnym problemem klinicznym jest opracowanie swoistego antidotum przydatnego w przypadku wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych (np. krwotok wewnątrzczaszkowy, uraz wielonarządowy) albo w przygotowaniu pacjenta do pilnego zabiegu operacyjnego. Andeksanet (PRT064445) jest zmodyfikowaną rekombinowaną cząsteczką ludzkiego czynnika Xa, enzymatycznie nieczynną, ale zachowującą zdolność wiązania się z inhibitorami czynnika Xa, dzięki czemu „wychwytuje” cząsteczki inhibitora we krwi. Badanie 2. fazy przeprowadzono w dwóch 9-osobowych grupach zdrowych ochotników, którym w 6. dobie leczenia riwaroksabanem, w dawce 20 mg/dobę, podano dożylnie 210 mg albo 240 mg andeksanetu. Zaraz po podaniu tego leku stężenie riwaroksabanu zmalało odpowiednio o 20% i 53%, a po 2 godzinach było takie samo, jak w grupie kontrolnej. W sposób zależny od dawki zmniejszyły się również zmiany spowodowane przez riwaroksaban w zakresie długości czasu trombinowego, PT, aPTT i generacji trombiny. Nie stwierdzono zwiększenia w osoczu stężeń dimeru D, kompleksów trombiny z antytrombiną (TAT, *thrombin-antithrombin*) ani wzrostu stężenia peptydu F1+2. Aktywność inhibitora szlaku krzepnięcia aktywowanego czynnikiem tkankowym (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*) obniżyła się wskutek jego wiązania z andeksanetem. Infuzje andeksanetu były dobrze tolerowane; działania niepożądane ograniczyły się

do łagodnych lub umiarkowanie ciężkich reakcji potransfuzyjnych u 3 badanych oraz bólów i zawrotów głowy u 2 osób. Z badania tego wynika, że andeksanet jest lekiem dobrze tolerowanym, odwracającym u osób zdrowych działanie riwaroksabanu. Stwarza to możliwość zastosowania andeksanetu w leczeniu powikłań krwotocznych wynikających z leczenia inhibitorami czynnika Xa [34]. Zakończono badanie 3. fazy, RE-VERSE-AD, nad lekiem neutralizującym działanie doustnego inhibitora trombiny dabigatranu — idarucizumabem — a wniosek o jego rejestrację ma być rozpatrzony w przyspieszonym trybie przez FDA (*Food and Drug Administration*).

Rekombinowaną ludzką rozpuszczalną trombomodulinę (ART-123) zastosowano u pacjentów z sepsą i podejrzeniem wewnątrznaczyniowego wykrzepiania w ramach badania klinicznego fazy 2B. Trombomodulina hamuje prozakrzepowe działanie trombiny i zwiększa miejscową aktywację białka C. Do badania włączono 750 pacjentów w 230 ośrodkach intensywnej terapii w Stanach Zjednoczonych. Spośród badanych 350 pacjentów oprócz standardowego leczenia otrzymywało ART-123 w dawce 0,06 mg/kg mc./dobę dożylnie przez 6 dni, w grupie kontrolnej natomiast stosowano placebo. Różnica w zakresie śmiertelności po 28 dniach (17,8% v. 21,6%) nie była istotna statystycznie. W grupie badanej natomiast niższe były stężenia dimeru D, peptydu F1+2 i kompleksów TAT. Mimo jednoczesnego leczenia heparyną nie dochodziło do nasilenia krwawień. Nie stwierdzono powikłań zakrzepowych ani nowych zakażeń. Największą korzyść ze stosowania ART-123 odnieśli pacjenci z niewydolnością przynajmniej jednego narządu i z wyjściową wartością INR ponad 1,4. Wyniki te stanowią podstawę do przeprowadzenia badania klinicznego 3. fazy [35].

Podsumowanie

Największym osiągnięciem w minionym 5-leciu w zakresie VTE było wprowadzenie do praktyki klinicznej NOAC — bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa: riwaroksabanu, apiksabanu i edoksabanu oraz bezpośredniego inhibitora trombiny — dabigatranu. Leki te w porównaniu z warfaryną wykazują porównywalną skuteczność, mogą powodować mniej powikłań krwotocznych i są znacznie łatwiejsze w stosowaniu, co przyczynia się do poprawy jakości życia leczonych nimi pacjentów. Mogą być bezpiecznie stosowane u chorych na VTE związaną z chorobą nowotworową. Zaawansowane są poszukiwania leków swoście neutralizujących

działanie NOAC. Wykazano, że VTE cechuje się dużą skłonnością do nawrotów; coraz lepiej są poznawane czynniki sprzyjające i sposoby zapobiegania nawrotom. Optymalne wyniki daje leczenie przewlekłe, o ile nie ma dużego zagrożenia powikłaniami krwotocznymi.

Nową koncepcją jest rola czynnika XI w patogenezie pooperacyjnej zakrzepicy żyłnej. Wykazano, że farmakologiczne obniżenie aktywności tego czynnika bardzo skutecznie zapobiega pooperacyjnym powikłaniom zakrzepowym.

Piśmiennictwo

1. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12: 1580–1590.
2. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. i wsp. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 756–764.
3. Heit J.A., Cohen A.T., Anderson F.A. Jr; on behalf of the VTE Impact Assessment Group. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood* 2005; 106: abstrakt 910.
4. Middeldorp C. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am. Soc. Hematol. Edu. Program* 2011; 2011: 150–155.
5. De Stefano V., Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb. Haemost.* 2013; 110: 697–705.
6. Goldstein D.Y., Rand J., Wolgast L. i wsp. Analysis of a single institutional cohort of 20,593 patients tested for antiphospholipid antibodies indicates significant prospective risk for thrombosis. *Blood* 2013; 122: abstrakt 2366.
7. Garcia DA, Lim W. Should the presence of an antiphospholipid antibody affect the duration of anticoagulant treatment in patients with venous thromboembolism? *Am. Soc. Hematol. Edu. Program* 2013; 2013: 681–683.
8. Garcia D.A., Akl E.A., Carr R., Kearon C. Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review. *Blood* 2013; 122: 817–824.
9. Abdulrehman J., Taylor J., Sharma S. i wsp. Impact of thrombophilia screening on venous thromboembolism management practice. *Blood* 2012; 120: abstrakt 1158.
10. Björkqvist J., Nickel K.F., Stavrou E., Renné T. In vivo activation and functions of the protease factor XII. *Thromb. Haemost.* 2014; 112: 868–875.
11. Zhang H., Lowenberg E.C., Crosby J.R. i wsp. Inhibition of intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood* 2010; 116: 4684–4692.
12. Hagedorn I., Schmidbauer S., Pleines I. i wsp. Factor XIIa inhibitor recombinant human albumin Infestin-4 abolishes occlusive arterial thrombus function without affecting bleeding. *Circulation* 2010; 121: 1510–1517.
13. Büller H.R., Bethune C.B., Bhanot S. i wsp. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *Blood* 2014; 124: abstrakt LBA-1.
14. Wang T.-F., Milligan P., Wong C.A. i wsp. Higher doses of prophylactic anticoagulation is more effective in preventing venous thromboembolism in morbidly obese inpatients. *Blood* 2012; 120: abstrakt 2268.
15. Tosetto A., Iorio A., Marucci M. i wsp. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10: 1019–1025.
16. Couturaud F., Sanchez O., Pernod G. i wsp. Two years versus six months of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked pulmonary embolism: the Padis PE multicenter, double-blind, randomized trial. *Blood* 2014; 124: LBA-3.
17. Lee A.Y.Y., Kamphuisen P.W., Meyer G. i wsp. A randomized trial of long-term tinzaparin, a low molecular weight heparin (LMWH), versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism (VTE) in cancer patients — the CATCH study. *Blood* 2014; 124: LBA-2.
18. Jiang B., Malik Q., Crevecoeur L.R. i wsp. Use of novel oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism (VTE) in patients with malignancy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood* 2013; 122: abstrakt 1150.
19. Raskob G.E., Buller H., Angchaisuksiri P. i wsp. Edoxaban for long-term treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2013; 122: abstrakt 211.
20. Louzada M.L. Predicting venous thromboembolism recurrence risk in patients with cancer. A validation study. *Blood* 2012; 120: abstrakt 394.
21. Kristinsson S.Y. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am. Soc. Hematol. Edu. Program* 2010; 2010: 437–444.
22. Becattini C., Agnelli G.A., Schenone A. i wsp. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1959–1967.
23. Simes J., Becattini C., Agnelli G. i wsp. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation* 2014; 130: 1062–1071.
24. van der Hulle T., Tan M., den Exter P.L. Recurrence risk after limited duration of anticoagulant treatment for late second venous thromboembolism. *Blood* 2014; 124: abstrakt 591.
25. Warkentin T.E. Scoring system for heparin-induced thrombocytopenia (HIT): whither now? *Thromb. Haemost.* 2015; 113: 437–438.
26. Warkentin T.E. How I diagnose and manage HIT. *Hematology Am. Soc. Hematol. Edu. Program* 2011; 2011: 143–148.
27. Warkentin T.E. HIT: treatment easier, prevention harder. *Blood* 2012; 119: 1099–1100.
28. Weitz J.L., Gross P.L. New oral anticoagulants: which one should my patient use? *Hematology Am. Soc. Hematol. Edu. Program* 2012; 2012: 536–540.
29. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. i wsp.; APLIFY-EXT Investigators. Apixaban for the extended treatment of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 699–708.
30. Schulman S., Baanstra D., Eriksson H. i wsp. Benefit of extended maintenance therapy for venous thromboembolism with dabigatran etexilate is maintained over 1 year of post-treatment follow-up. *Blood* 2012; 120: abstrakt 21.
31. Gelbricht V., Koehler C., Werth S. i wsp. Real life efficacy and safety of rivaroxaban for acute VTE treatment — first results of the prospective NOAC Registry (NCT01588119). *Blood* 2012; 120: abstrakt 1159.
32. Köhler C., Werth S., Tittel L., Beyer-Westendorf J. Acute treatment of pulmonary embolism with rivaroxaban — real life data

- from the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). Blood 2013; 122: abstrakt 2380.
33. Förster K., Ebertz F., Gelbricht V. i wsp. Pattern and management of bleeding complications with novel oral anticoagulants — results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). Blood 2013; 122: abstrakt 214.
34. Crowther M., Vandana M., Michael K. i wsp. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), an antidote for FXa inhibitors. Blood 2013; 122: abstrakt 3636.
35. Vincent J.L., Ramesh M.K., Ernest D. i wsp. A Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase-2B study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. Crit. Care Med. 2013; 41: 2069–2079.